



⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Off nlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 35 477 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 35 477.0  
㉑ Anmeldetag: 4. 10. 94  
㉒ Offenlegungstag: 11. 4. 96

⑮ Int. Cl.®:  
**C 07 D 471/04**  
C 07 D 209/82  
C 07 D 405/12  
C 07 D 409/12  
C 07 D 403/12  
C 07 D 401/12  
A 61 K 31/645

**DE 44 35 477 A 1**

// (C07D 471/12,209:00,221:00) (C07D 401/04,209:02,213:24) (C07D 403/04,209:02,233:24) (C07D 405/04,209:02,307:14) (C07D 409/04,209:02,333:06) C07D 207/325 (C07M 7:00)

㉓ Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉔ Erfinder:  
Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Connell, Richard, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Goldmann, Siegfried, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Grützmann, Rudi, Dr., 42657 Solingen, DE; Beuck, Martin, Dr., 40699 Erkrath, DE; Bischoff, Hilmar, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Denzer, Dirk, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Domdey-Bette, Anke, Dr., 42499 Hückeswagen, DE; Wohlfeil, Stefan, Dr., 40724 Hilden, DE

⑤④ Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate

⑤⑦ Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate werden hergestellt durch Umsetzung von entsprechend substituierten Carbonsäuren mit Aminen. Die Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate sind als Wirkstoffe für Arzneimittel, bevorzugt antiatherosklerotische Arzneimittel geeignet.

**DE 44 35 477 A 1**

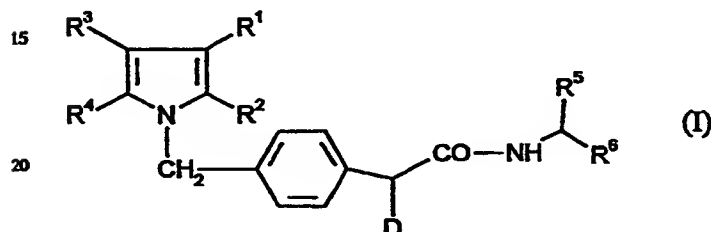
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antiatherosklerotische Arzneimittel.

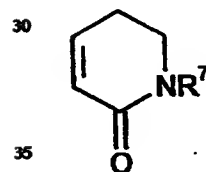
Es ist bekannt, daß erhöhte Blutspiegel von Triglyzeriden (Hypertriglyzeridämie) und Cholesterin (Hypercholesterinämie) mit der Genese von atherosklerotischen Gefäßwand-Veränderungen und koronaren Herzkrankheiten assoziiert sind.

Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung koronarer Herzkrankungen liegt darüberhinaus vor, wenn diese beiden Risikofaktoren kombiniert auftreten, was wiederum mit einer Überproduktion an Apolipoprotein B-100 einhergeht. Es ist daher nach wie vor ein starkes Bedürfnis, wirksame Arzneimittel zur Bekämpfung der Atherosklerose sowie koronarer Herzkrankheiten zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-indol- und -azaindol-derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden, wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>5</sup> für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>8</sup> substituiert sind, worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Cycloalkano-indol- und azaindol-derivate können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salz der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salz mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure,

Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können benzo Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

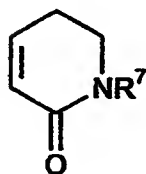
Der Cycloalken-Rest ( $R^3/R^4$ ) steht unter Einbezug der Doppelbindung des Grundgerüsts im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen 4- bis 8-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 8-gliedrigen Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise für einen Cyclobuten-, Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten- oder Cycloocten-Rest. Bevorzugt sind der Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cycloocten- und Cyclohepten-Rest.

Heterocyclus ( $R^5$ ) steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl und Thienyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
in welcher

$R^1$  und  $R^2$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,  
worin

$R^7$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R^3$  und  $R^4$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocyclohepten- oder Oxocycloocten-Rest bilden,

wobei alle unter  $R^1/R^2$  und  $R^3/R^4$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,

$R^5$  für Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Imidazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^8$  substituiert sind,

worin

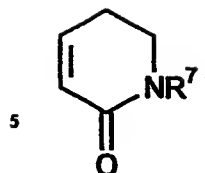
$R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  für Wasserstoff Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

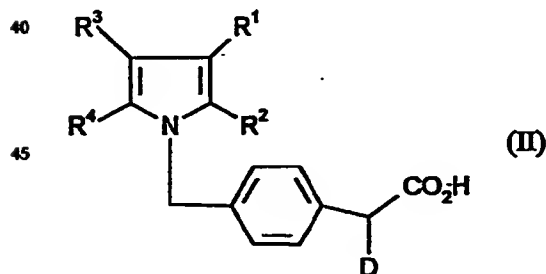
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

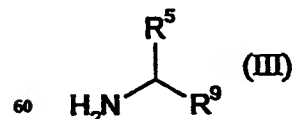
$R^1$  und  $R^2$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



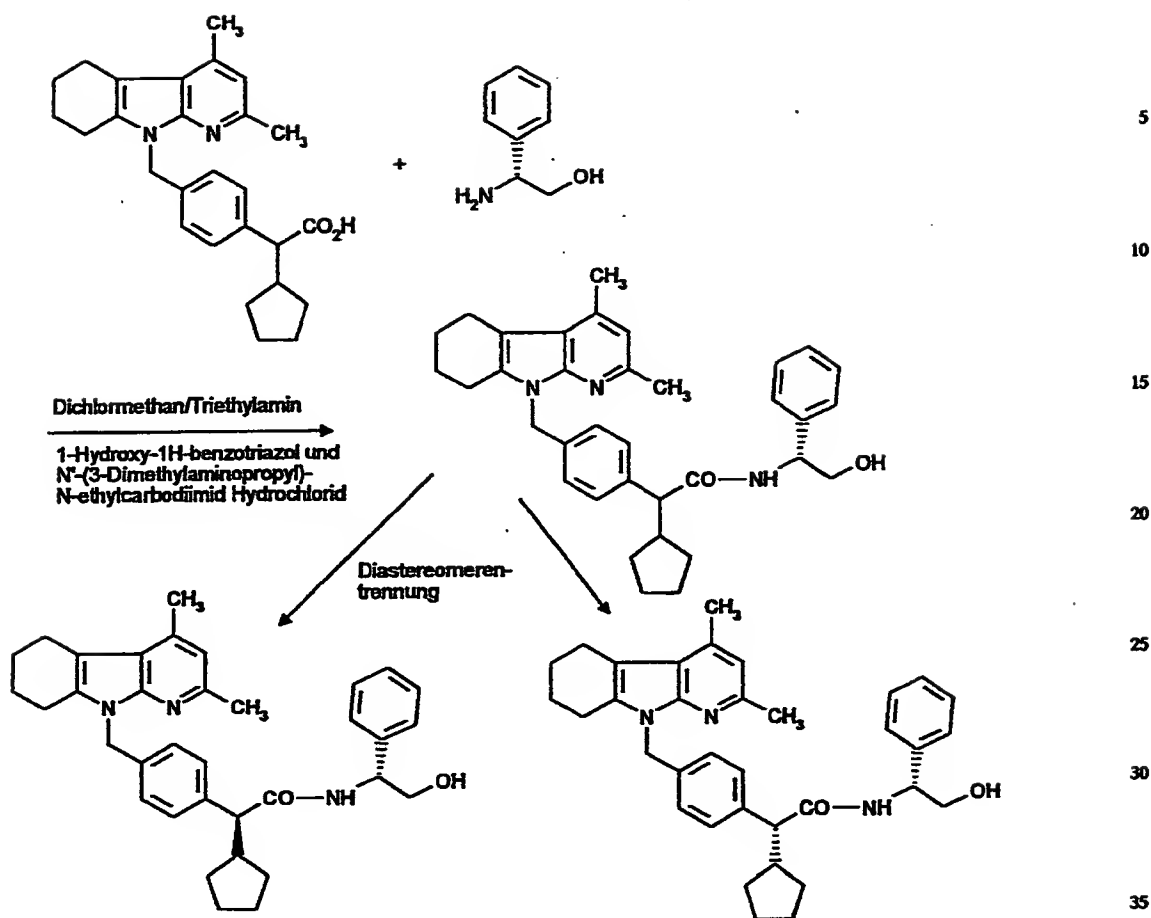
- 10 bilden, worin  
 R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen  
 Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocyclohepten-  
 oder Oxocycloocten-Rest bilden,  
 15 wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden  
 durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder  
 Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis  
 zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein  
 kann,  
 20 D für Wasserstoff, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes  
 Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,  
 R<sup>5</sup> für Phenyl, Pyridyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro,  
 Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 3 Kohlen-  
 25 stoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-  
 carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine  
 Gruppe der Formel —OR<sup>5</sup> substituiert sind, worin  
 R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen  
 bedeutet,  
 30 R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbon-  
 yl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,  
 gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.  
 Ganz besonders bevorzugt bilden R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbeziehen der einen Pyridylring. Insbesondere bevorzugt  
 bilden R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring.  
 35 Ebenso bevorzugt bilden R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Cyclopenten- oder -hexenring.  
 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen  
 Formel (I), gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Carbonsäuren der allgemeinen Formel (II)



50 in welcher  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und D die angegebene Bedeutung haben,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



- in welcher  
 R<sup>5</sup> die angegebene Bedeutung hat und  
 65 R<sup>9</sup> die angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat, aber nicht für Carboxy steht,  
 in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsstoffen amidiert,  
 und gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Hydrolyse, Veresterung oder Reduktion variiert.  
 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die Amidierung eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriimid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkali-hydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat und Triethylamin.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Amidierung kann gegebenenfalls auch über die aktivierte Stufe der Säurehalogenide, die aus den entsprechenden Säuren durch Umsetzung mit Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid oder Oxalylchlorid hergestellt werden können, verlaufen.

Die oben aufgeführten Basen können gegebenenfalls auch als säurebindend Hilfsmittel für die Amidierung eingesetzt werden.

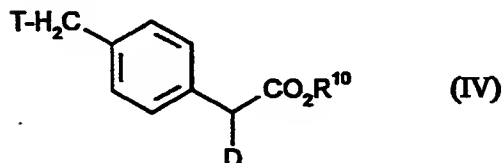
Als Hilfsmittel eignen sich ebenso Dehydratisierungsreagenzien. Dazu gehören beispielsweise Carbodiimide wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Iso-butylchloroform

oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexyl-fluorophosphat oder Phosphonsäurediethyl-esteramid oder Methan-sulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Die säurebindenden Mittel und Dehydratisierungsreagenzien werden im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäuren, eingesetzt.

Die Variation von funktionellen Gruppen wie beispielsweise Hydrolyse, Veresterung und Reduktion, sowie die Isomerentrennung und Salzbildung erfolgt nach üblichen Methoden.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



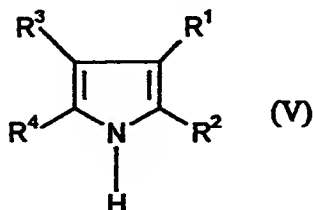
in welcher

D die angegebene Bedeutung hat,

T für eine typische Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, Tosylat oder Mesylat, vorzugsweise für Brom steht, und

R<sup>10</sup> für (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt.

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkali-hydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen.

Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Pyridin und Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (IV), ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –30°C bis +100°C, bevorzugt von –10°C bis +60°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind an sich bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben ein nicht vorhersehbares pharmako-

logisches Wirkspektrum.

Sie können als Wirkstoffe in Arzneimitteln zur Reduzierung von Veränderungen an Gefäßwänden Verwendung finden und zur Behandlung von Koronaren Herzkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, Apoplex, Durchblutungsstörungen, Mikrozirkulationsstörungen und Thrombosen.

Weiterhin spielt bei der Okklusion von Gefäßen die Proliferation glatter Muskelzellen eine ausschlaggebende Rolle. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet, diese Proliferation zu inhibieren und damit atherosklerotische Prozesse zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine Senkung der ApoB-100-assoziierten Lipoproteinen (VLDL und seiner Abbauprodukte, wie z. B. LDL), des ApoB-100, der Triglyceride und des Cholesterins aus. Damit besitzen sie wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene pharmakologische Eigenschaften.

Überraschenderweise besteht die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst in einer Verminderung oder vollständigen Inhibierung der Bildung und/oder der Freisetzung von ApoB-100-assoziierten Lipoproteinen aus Leberzellen, was eine Senkung des VLDL-Plasmaspiegels zur Folge hat. Diese VLDL-Senkung muß mit einer Senkung der Plasmaspiegel von ApoB-100, LDL, Triglyceriden und von Cholesterin einhergehen; es werden also gleichzeitig mehrere der obengenannten Risikofaktoren gesenkt, die an Gefäßwandveränderungen beteiligt sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher zur Prävention und Behandlung von Atherosklerose, der Fettsucht, Pankreatitis und der Obstipation eingesetzt werden.

### 1. Hemmung der Freisetzung ApoB-100-assoziiierter Lipoproteine

Der Test zum Nachweis der Hemmung der Freisetzung ApoB-100-assoziiierter Lipoproteine aus Leberzellen erfolgte in vitro mit kultivierten Leberzellen, bevorzugt mit Zellen der humanen Linie HepG2. Diese Zellen werden unter Standardbedingungen in Medium für die Kultur eukariontischer Zellen gezüchtet, bevorzugt in RPMI 1640 mit 10% fötalem Kälberserum. HepG2-Zellen synthetisieren und sezernieren in den Kulturüberstand ApoB-100-assoziierte Lipoproteinpartikel, die im Prinzip ähnlich aufgebaut sind wie die VLDL- bzw. LDL-Partikel, die im Plasma zu finden sind.

Diese Partikel können mit einem Immunoassay für humanes LDL nachgewiesen werden. Dieser Immunoassay erfolgt mit Antikörpern, die im Kaninchen gegen humanes LDL unter Standardbedingungen induziert worden waren. Die anti-LDL-Antikörper (Kan-anti-LDL-Ak) wurden an einem Immunosorbens mit humanem LDL affinitätschromatographisch gereinigt. Diese gereinigten Kan-anti-LDL-Ak werden an die Oberfläche von Plastik adsorbiert. Zweckmäßigerweise erfolgt diese Adsorption an die Plastikoberfläche von Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen, bevorzugt an MaxiSorp-Platten. Wenn im Überstand von Hep-G2-Zellen ApoB-100-assoziierte Partikel vorhanden sind, dann können diese an die insolubilisierten Kan-anti-LDL-Ak binden, und es entsteht ein Immunkomplex, der an die Plastikoberfläche gebunden ist. Nicht gebundene Proteine werden durch Waschen entfernt. Der sich an der Plastikoberfläche befindliche Immunkomplex wird mit monoklonalen Antikörpern nachgewiesen, die nach Standardbedingungen gegen humanes LDL induziert und gereinigt worden waren. Diese Antikörper wurden mit dem Enzym Peroxidase konjugiert. Peroxidase setzt das farblose Substrat TMB in Gegenwart von  $H_2O_2$  in ein gefärbtes Produkt um. Nach Ansäuerung des Reaktionsgemisches mit  $H_2SO_4$  wird die spezifische Lichtadsorption bei 450 nm bestimmt, die ein Maß für die Menge von ApoB-100-assoziierten Partikeln ist, die von den HepG2-Zellen in den Kulturüberstand sezerniert worden waren.

Überraschenderweise hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Freisetzung der ApoB-100-assoziierten Partikel. Der  $IC_{50}$ -Wert gibt an, bei welcher Substanzkonzentration die Lichtadsorption im Vergleich zur Kontrolle (Lösungsmittelkontrolle ohne Substanz) um 50% inhibiert ist.

Bsp.-Nr.	$IC_{50}$ [ $10^{-9}$ mol/l]
1	28
31	170
50	29

### 2. Bestimmung der VLDL-Sekretion in vivo am Hamster

Der Effekt der Testsubstanzen auf die VLDL-Sekretion in vivo wird am Hamster untersucht. Hierzu werden Goldhamster nach Prämedikation mit Atropin (83 mg/kg s.c.) mit Ketavet (83 mg/kg s.c.) und Nembutal (50 mg/kg i.p.) narkotisiert. Wenn die Tiere reflexfrei geworden sind, wird die V. jugularis freipräpariert und kanüliert. Anschließend werden 0,25 ml/kg einer 20%igen Lösung von Triton WR-1339 in physiologischer Kochsalzlösung appliziert. Dieses Detergens hemmt die Lipoproteinlipase und führt so zu einem Anstieg des Triglyceridspiegels aufgrund eines ausbleibenden Katabolismus von sezernierten VLDL-Partikeln. Dieser Triglyceridanstieg kann als Maß für die VLDL-Sekretionsrate herangezogen werden. Den Tieren wird vor sowie ein und zwei Stunden nach Applikation des Detergens durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Das Blut wird zwei Stunden bei Raumtemperatur, anschließend über Nacht bei 4°C inkubiert, um die Gerinnung vollständig

abzuschließen. Danach wird 5 Minuten bei 10000 g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die Triglyceridkonzentration mit Hilfe eines modifizierten kommerziell erhältlichen Enzymtests bestimmt (Merckotest® Triglyceride Nr. 14354). 100 µl Serum werden mit 100 µl Testreagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm in einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt (SLT-Spectra). Serumproben mit einer zu hohen Triglyceridkonzentration werden mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die in den Proben enthaltene Triglyceridkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt. Testsubstanzen werden in diesem Modell entweder unmittelbar vor Applikation des Detergens intravenös verabreicht oder vor Einleitung der Narkose oral oder subkutan.

### 3. Hemmung der intestinalen Triglyceridabsorption in vivo (Ratten)

Die Substanzen, die auf ihre triglyceridabsorptionshemmende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 170 und 230 g oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Tiere 18 Stunden vor der Substanzapplikation in Gruppen zu 6 Tieren eingeteilt und anschließend wird ihnen das Futter entzogen. Trinkwasser steht den Tieren ad libitum zur Verfügung. Die Tiere der Kontrollgruppen erhalten eine wäßrige Traganth-Suspension bzw. eine Traganth-Suspension die Olivenöl enthält. Die Traganth-Ölivenöl-Suspension wird mit dem Ultra-Turrax hergestellt. Die zu untersuchenden Substanzen werden in einer entsprechenden Traganth-Ölivenöl-Suspension ebenfalls mit dem Ultra-Turrax, direkt vor der Substanzapplikation suspendiert.

Jeder Ratte wird vor der Schlundsondenapplikation zur Bestimmung des basalen Serumtriglyceridgehaltes Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus' entnommen. Anschließend werden die Traganth-Suspension, die Traganth-Ölivenöl-Suspensionen ohne Substanz (Kontrolltiere), bzw. die Substanzen, suspendiert in einer entsprechenden Traganth-Ölivenöl-Suspension, den nüchternen Tieren mit einer Schlundsonde verabreicht. Die weiteren Blutentnahmen zur Bestimmung des postprandialen Serumtriglyceridanstiegs erfolgen in der Regel 1, 2 und 3 Stunden nach der Schlundsondenapplikation.

Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums die Triglyceride photometrisch mit einem EPOS-Analyzer 5060 (Eppendorf Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung der Triglyceride erfolgt vollenzymatisch mit einem handelsüblichen UV-Test.

Der postprandiale Serumtriglyceridanstieg wird durch Subtraktion des Triglyceridvorwertes jeden Tieres von seinen korrespondierenden postprandialen Triglyceridkonzentrationen (1, 2 und 3 Stunden nach Applikation) ermittelt.

Die Differenzen (in mmol/l) zu jedem Zeitpunkt (1, 2 und 3 Stunden) werden in den Gruppen gemittelt, und die Mittelwerte des Serumtriglyceridanstiegs ( $\Delta TG$ ) der substanzbehandelten Tiere mit den Tieren verglichen, die nur die Traganth-Öl Suspension erhielten.

Ebenso wird der Serumtriglyceridverlauf der Kontrolltiere, die nur Traganth erhielten, berechnet. Der Substanzeffekt zu jedem Zeitpunkt (1, 2 oder 3 Stunden) wird wie folgt ermittelt und in  $\Delta\%$  von der ölbelasteten Kontrolle angegeben.

$$\Delta\% \text{ Triglyceridanstieg} = \frac{\Delta TG_{\text{Substanz}} - \Delta TG_{\text{Traganthkontrolle}}}{\Delta TG_{\text{Ölbelastung}} - \Delta TG_{\text{Traganthkontrolle}}} \times 100$$

Effekt von 10 mg Prüfsubstanz/kg KG p.o. auf den Triglyceridanstieg ( $\Delta\%$ ) 2 h nach einer Triglyceridbelastung im Serum nüchturner Ratten. Der Serumtriglyceridanstieg fettbelasteter Kontrolltiere bezogen auf den Serumtriglyceridspiegel von Traganth-Kontrolltieren entspricht 100%. n = 6 Tiere pro Gruppe.

	Serumtriglyceridanstieg in % (2 h pp)	
Triglyceridbelastung	100	5
Traganthkontrolle	0	
Substanz 10 mg/kg KG p.o.		10
Bsp.-Nr. 10	34	
Bsp.-Nr. 66	67	
Bsp.-Nr. 54	54	15
Bsp.-Nr. 71	18	
Bsp.-Nr. 5	-16	
Bsp.-Nr. 20	35	20

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die zu einem Zeitpunkt den postprandialen Serumtriglyceridanstieg, verglichen mit dem der unbehandelten Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um mindestens 30% vermindern, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

#### 4. Hemmung der VLDL-Sekretion in vivo (Ratte)

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die VLDL-Sekretion wird ebenfalls an der Ratte untersucht. Dazu wird Ratten 500 mg/kg Körpergewicht (2,5 mg/kg) Triton WR-1339, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, intravenös in die Schwanzvene appliziert. Triton WR-1339 inhibiert die Lipoproteinlipase und führt somit durch Hemmung des VLDL-Katabolismus zu einem Anstieg des Triglycerid- und Cholesterinspiegels. Diese Anstiege können als Maß für die VLDL-Sekretionsrate herangezogen werden.

Den Tieren wird vor sowie eine und zwei Stunden nach Applikation des Detergens durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Das Blut wird zur Gerinnung 1 h bei Raumtemperatur inkubiert und das Serum durch Zentrifugation mit 10000 g für 20 s gewonnen. Anschließend werden die Triglyceride mittels eines handelsüblichen gekuppelten Enzymtests (Sigma Diagnostics®, Nr. 339) bei einer Wellenlänge von 540 nm photometrisch bestimmt. Die Messung erfolgt mit Hilfe eines ebenfalls gekoppelten Enzymtests (Boehringer Mannheim®, Nr. 1442350) bei einer Wellenlänge von 546 nm. Proben mit Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentrationen, die den Meßbereich der Methoden überschreiten, werden mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Ermittlung der jeweiligen Serumkonzentrationen erfolgt anhand parallel gemessener Standardreihen. Testsubstanzen werden unmittelbar nach der Tritoninjektion oral, intravenös oder subcutan appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmi-schung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der

Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

## Definition der Isomerentypen

5	4 dia	= Gemisch der vier möglichen Diastereomeren bei zwei Asymmetriezentren im Molekül
	dia A	= Diastereomer mit dem größeren R <sub>f</sub> -Wert
	dia B	= Diastereomer mit dem kleineren R <sub>f</sub> -Wert
10	ent	= Enantiomer
	2 ent dia	= Gemisch zweier enantiomerenreiner Diastereomere
	ent dia A	= enantiomerenreines Diastereomer mit dem größeren R <sub>f</sub> -Wert
15	ent dia B	= enantiomerenreines Diastereomer mit dem kleineren R <sub>f</sub> -Wert
	R	= R-Enantiomer
	rac	= Racemat
	rac dia A	= racemisches Diastereomer mit dem größeren R <sub>f</sub> -Wert
20	rac dia B	= racemisches Diastereomer mit dem kleineren R <sub>f</sub> -Wert
	S	= S-Enantiomer

## Verwendete Abkürzungen

25	Ac	= Acetyl
	Bn	= Benzyl
	Bz	= Benzoyl
30	iBu	= iso Butyl
	nBu	= normal Butyl
	sBu	= sekundär Butyl
	tBu	= tertiär Butyl
	cDec	= cyclo-Depyl
35	DMF	= N,N-Dimethylformamid
	DMSO	= Dimethylsulfoxid
	cDodec	= cyclo-Dodecyl
	Et	= Ethyl
40	cHept	= cyclo-Heptyl
	cHex	= cyclo-Hexyl
	HOBT	= 1-Hydroxy-1H-benzotriazol
	Me	= Methyl
	Mes	= Mesityl
45	cNon	= cyclo-Nonyl
	cOct	= cyclo-Octyl
	cPent	= cyclo-Pentyl
	nPent	= normal Pentyl
50	Ph	= Phenyl
	cPr	= cyclo-Propyl
	nPr	= normal Propyl
	iPr	= iso Propyl
	THF	= Tetrahydrofuran
55	TMS	= Tetramethylsilan
	pTol	= para Toly
	pTos	= para Tosyl
	cUndec	= cyclo-Undecyl

Solvens	Bezeichnung	
Dichlormethan : Methanol = 20 : 1	A	
Dichlormethan : Methanol 50 : 1	B	
Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1	C	5
Dichlormethan : Ethanol = 50 : 1	D	
Petrolether : Essigsäureethylester = 1 : 1	E	
Dichlormethan : Methanol : Essigsäure = 90 : 10 : 2	F	
Petrolether : Essigsäureethylester = 2 : 1	G	10
Petrolether : Essigsäureethylester = 10 : 1	H	
Toluol	I	
Toluol : Essigsäureethylester = 1 : 1	K	
Petrolether : Essigsäureethylester = 5 : 1	L	
Dichlormethan	M	15
Petrolether : Essigsäureethylester = 20 : 1	N	
Dichlormethan : Methanol = 10 : 1	O	
Cyclohexan : Essigsäureethylester = 1 : 1	P	
Toluol : Essigsäureethylester = 9 : 1	Q	20
Toluol : Essigsäureethylester = 8 : 1	R	

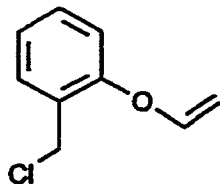
## Zubereitungsvorschrift für das DC-Laufmittel BABA

87,9 ml einer wäßrigen 0,06667 molaren Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 12,1 ml einer wäßrigen 0,06667 molaren Dinatriumhydrogenphosphatlösung werden gemischt. 60 ml der so zubereiteten Lösung werden mit 200 ml n-Butylacetat, 36 ml n-Butanol und 100 ml Eisessig geschüttelt und die wäßrige Phase abgetrennt. Die organische Phase ist das Laufmittel BABA. 25

## Ausgangsverbindungen 30

## Beispiel I

## 1-Allyloxy-2-chlormethyl-benzol



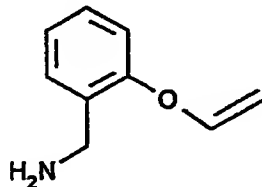
11,5 g (70 mmol) 1-Allyloxy-2-hydroxymethyl-benzol werden bei 0°C in 110 ml Dichlormethan mit 11,6 ml (84 mmol) Triethylamin versetzt und dann langsam mit 5,4 ml (70 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. Nach 4 Stunden wird mehrfach mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Restlösemittel wird im Hochvakuum entfernt. 45

Ausbeute: 8,5 g

 $R_f = 0,23$  (Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1) 50

## Beispiel II

## (2-Allyloxy-benzyl)amin



3,0 g (16,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden 17 Stunden in 250 ml einer gesättigten methanolischen Ammoniaklösung unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft, in Methanol aufgenommen und wieder eingedampft; dieser Vorgang wird einige Male wiederholt. Das rohe Produkt wird in 65

Dichlormethan aufgenommen und mehrfach mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird weitgehendst eingedampft, wobei ein Öl anfällt, das beim Stehen kristallisiert.

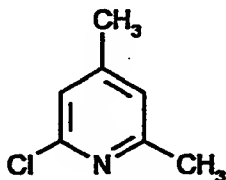
Ausbeute: 0,454 g (roh)

Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

5  $R_f = 0,41$  (Laufmittel: BABA)

### Beispiel III

#### 6-Chlor-2,4-lutidin



20 Zur Darstellung der Titelverbindung [US 36 32 807] werden 600 g (4,91 mol) 6-Amino-2,4-lutidin in 2 l Methanol gelöst und die Lösung bei ca. 0°C mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Bei einer Innentemperatur unter 10°C werden 1,307 l (9,82 mol) Isopentylnitrit zugetropft (ca. 2,5 h) und das Gemisch unter Erwärmung auf Raumtemperatur (ca. 25°C) 15 h so belassen. Die Lösung wird im Vakuum weitgehend vom Lösemittel befreit, mit 3 l

25 Dichlormethan und 1,5 l Wasser versetzt und unter Kühlung (< 20°C) mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung auf einen pH = 9,5 gestellt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, zuerst am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeengt und dann über eine Vigreux-Kolonnen destilliert:

Fraktion 1) Kp. = 47–49°C (12 Torr), 603 g

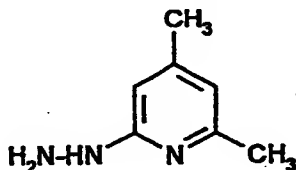
Fraktion 2) Kp. = 82–85°C (12 Torr), 612 g (ca. 88% roh)

30  $R_f = 0,39$  (Petrolether : Essigester = 10 : 1).

Das rohe Produkt, das kleine Mengen 6-Methoxy-2,4-lutidin enthalten kann, wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

### Beispiel IV

#### 6-Hydrazino-2,4-lutidin(4,6-Dimethyl-2-hydrazino-pyridin)

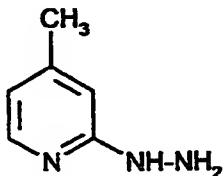


50 580 g (4,10 mol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 800 ml Diethylenglycol gelöst und mit 1050 ml Hydrazin-Hydrat 48 h bei einer Badtemperatur von ca. 140°C geführt. Der abgekühlte Ansatz wird auf 4,5 l Ether und 4,5 l Wasser gegossen und die organische Phase wird zweimal mit je 2,3 l Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es fallen 784 g lösemittelhaltiges Rohprodukt an, das ohne Aufarbeitung weiter umgesetzt wird.

$R_f \approx 0,37$  (Dichlormethan: Methanol = 10 : 1)

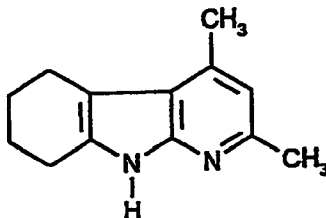
### Beispiel V

#### 2-Hydrazino-4-picolin(2-Hydrazino-4-methylpyridin)



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels IV wird 2-Hydrazino-4-picolin aus 2-Chlor-4-picolin hergestellt.  
 $R_f = 0,06$  (Dichlormethan : Methanol = 10 : 1)

## Beispiel VI

2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbolin

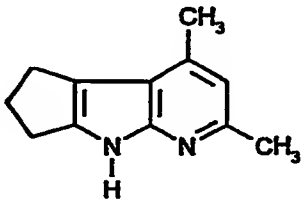
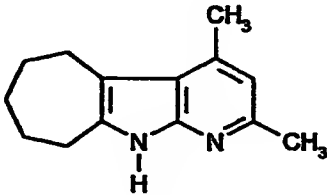
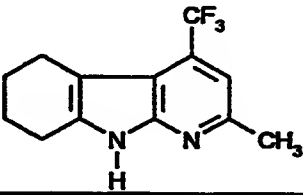
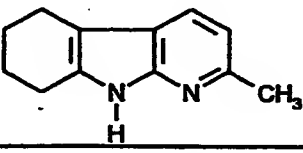
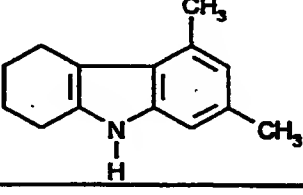
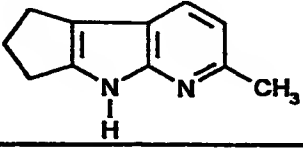
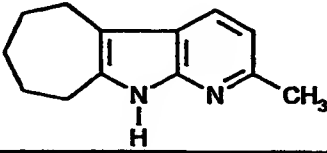
78 g (max. 0,49 mol) rohe Verbindung aus Beispiel IV werden bei Raumtemperatur (ca. 25°C) mit 59 ml (0,56 mol) Cyclohexanon umgesetzt, wobei die Innentemperatur ansteigt. Nach 2 h ist das Edukt verschwunden (DC-Kontrolle; Dichlormethan : Methanol = 10 : 1). Die Mischung wird in 40 ml Diethylenglycol aufgenommen und unter Rückfluß umgesetzt, dabei werden tiefer als das Lösemittel siedende Bestandteile (z. B. Reaktionswasser und überschüssiges Cyclohexanon) destillativ entfernt (Wasserabscheider). Nach 3 h ist das intermediäre Hydrazon verschwunden (DC-Kontrolle; Petrolether : Essigester = 1 : 1); das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Aceton verrührt. Der anfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und im Vakuum getrocknet (34,4 g). Die vom Lösemittel weitgehend befreiten Mutterlaugen werden wiederum mit Aceton behandelt, wobei weitere 9,3 g Produkt anfallen (Gesamtausbeute über 3 Stufen: 43,7 g / 0,22 mol / 47%).

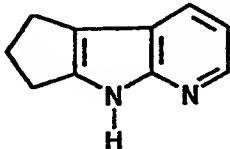
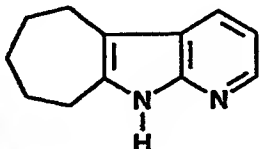
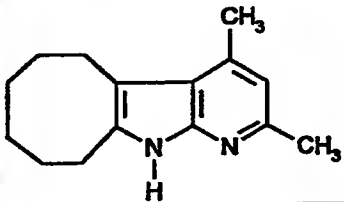
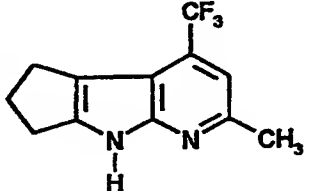
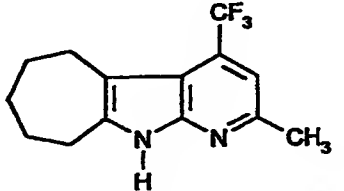
Schmp.: 248°C (unkorrigiert)

$R_f = 0,41$  (Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1)

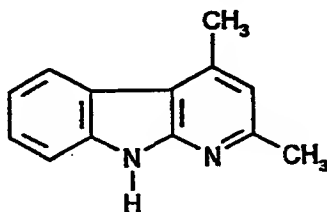
Die Verbindungen der Tabelle I werden analog der Vorschrift von Beispiel VI hergestellt:

Tabelle I

Bsp.-Nr.		R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Hydrazin *)
VII		0,59 (A)	Bsp.-Nr. IV
VIII		0,36 (E)	Bsp.-Nr. IV
IX		0,45 (G)	
X		0,46 (E)	
XI		0,06 (L)	
XII		0,41 (E)	
XIII		0,40 (E)	

Bsp.-Nr.		R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Hydrazin *)
XIV		0,59 (O)	
XV		0,34 (B)	
XVI		0,42 (B)	
XVII		0,59 (G)	
XVIII		0,85 (G)	

## Beispiel XIX

2,4-Dimethyl- $\alpha$ -carbolin

100 g (499 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 700 ml Diethylenglykol mit 164 ml (1 mol) Fumarsäurediethylester an 52 g Palladium (5% auf Kohle) unter Rückfluß umgesetzt. Bei der hohen Innentemperatur destilliert eine kleine Menge Ethanol ab (ggfs. Wasserabscheider verwenden). Nach ca. 8 h ist das Edukt verschwunden (DC-Kontrolle; Petrolether : Essigester = 1 : 1, Detektion in der Jodkammer). Das abgekühlte Gemisch wird mit 3 l Aceton versetzt, aufgekocht, heiß über einen Klärfilter (Fa. Seitz) abgesaugt und mit 1 l heißem Aceton nachgewaschen. Beim Abkühlen fällt ein Niederschlag an, der nach Absaugen, Spülen mit kaltem Aceton und Trocknen im Vakuum 58,3 g Produkt liefert. Die Mutterlauge wird im Vakuum weitgehend vom Aceton befreit, wobei der ausfallende Niederschlag wie oben aufgearbeitet wird (9,4 g). Das Filtrat wird

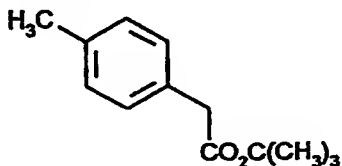
wiederrum vom Aceton befreit; nach Zugabe von n-Pentan fällt in weiteres Mal Produkt aus ( $3 > 1$  g / Aufarbeitung s. o.); Gesamtausbeute: 72%.

Schmp.: 220-221°C (unkorrigiert)

$R_f = 0,47$  (Petrolether : Essigester = 1 : 1)

#### Beispiel XX

##### 4-Methylphenyl-essigsäure-tert.butylester



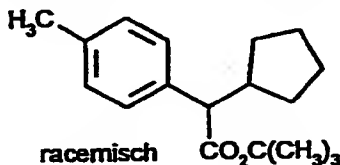
450 g (3 mol) 4-Methylphenyl-essigsäure (Aldrich), 1,13 l (12 mol) tert-Butanol und 90 g (0,74 mol) 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin werden in 2 l Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 680 g (3,3 mol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 400 ml Dichlormethan, wird 20 h bei 25°C geführt, der ausgefallene Harnstoff abgesaugt, mit 200 ml Dichlormethan gewaschen und die organische Phase je zweimal mit 500 ml 2 M Salzsäure und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingengt und destilliert.

Ausbeute: 408 g (66% d.Th.)

Siedepunkt: 73–78°C/0,2 mm

#### Beispiel XXI

##### 2-Cyclopentyl-2-(4-methylphenyl)essigsäure-tert.-butylester



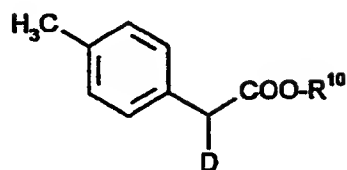
33,5 g (0,3 mol) Kalium-tert.butylat werden in 100 ml wasserfreiem DMF bei 0°C vorgelegt, und 51,6 g (0,25 mol) der Verbindung aus Beispiel XX in 250 ml wasserfreiem DMF zugetropft. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und 32,2 ml (0,3 mol) Cyclopentylbromid in 150 ml wasserfreiem DMF bei 5–15°C zugetropft und 20 h bei 25°C geführt. Nach Einengen wird der Rückstand zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die Etherphase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt kristallisiert aus.

Ausbeute: 67 g (97,5% d.Th.)

Festpunkt: 51–53°C

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXI werden die Verbindungen der Tabelle II hergestellt:

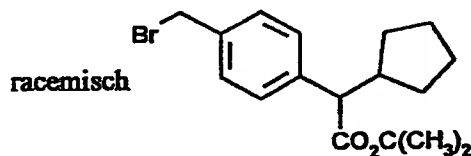
Tabelle II



Bsp.-Nr.	D	R <sup>10</sup>	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial *
XXII	cHex	tBu	0,71 (I)	Bsp.-Nr. XX
XXIII	cHept	tBu	0,32 (I)	Bsp.-Nr. XX
XXIV	iPr	CH <sub>3</sub>	0,86 (Q)	Bsp.-Nr. XX
XXV	iBu	tBu	0,84 (R)	Bsp.-Nr. XX
XXVI	cPent	CH <sub>3</sub>	0,59 (H)	Sigma
XXVII	cHept	CH <sub>3</sub>	0,57 (I)	Sigma

Beispiel XXVIII

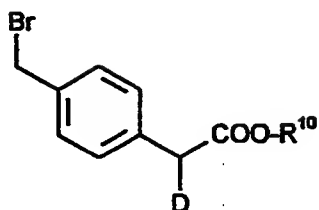
2-(4-Brommethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-essigsäure-tert-butylester



27,4 g (0,1 mol) der Verbindung aus Beispiel XXI werden in 200 ml Tetrachlormethan gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 0,82 g Azobisisobutyronitril werden 18,7 g (0,105 mol) N-Bromsuccinimid portionsweise zugegeben und anschließend 1 h refluxiert, auf 0°C abgekühlt und vom Succinimid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrates fällt das Produkt aus. Es wird mit Petrolether (40/60) gewaschen und getrocknet.  
Ausbeute: 20 g (57% d.Th.)  
Fp.: 73–76°C

Die Verbindungen der Tabelle III werden analog der Vorschrift des Beispiels XXVIII hergestellt:

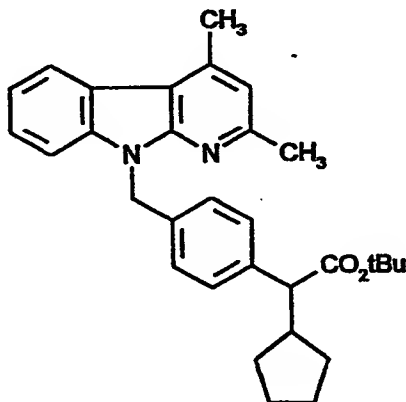
Tabelle III



Bsp.-Nr.	D	R <sup>10</sup>	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
XXIX	cHex	tBu	0,58 (H)	Bsp.-Nr. XXII
XXX	cHept	tBu	0,84 (M)	Bsp.-Nr. XXIII
XXXI	iPr	CH <sub>3</sub>	0,78 (M)	Bsp.-Nr. XXIV
XXXII	iBu	tBu	0,86 (M)	Bsp.-Nr. XXV
XXXIII	cPent	CH <sub>3</sub>	0,63 (H)	Bsp.-Nr. XXVI
XXXIV	cHept	CH <sub>3</sub>	0,59 (I)	Bsp.-Nr. XXVII

## Beispiel XXXV

2(R,S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl- $\alpha$ -carbolin-9-yl)methyl]phenyl-essigsäuretert.-butylester



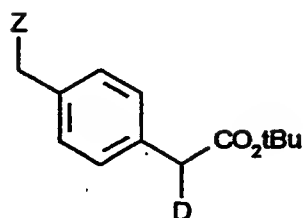
73,6 g (375 mmol) der Verbindung aus Beispiel X/X werden bei 25°C in 700 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid mit 42,13 g (375 mmol) Kalium-tert.-butanolat 30 min. umgesetzt und dann mit 161,7 g (375 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII, gelöst in 680 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, versetzt. Nach 1 h ist die Umsetzung beendet (DC-Kontrolle; Petrolether : Essigester = 10 : 1). Zur Aufarbeitung werden 2 l Pufferlösung (pH = 4/Fa. Merck) und 2 l Wasser zugegeben, der anfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und wieder scharf abgesaugt. Der mäßig feuchte Feststoff wird nun nacheinander mit Petrolether und Methanol verrührt und abgesaugt. Die Vakuumtrocknung über Phosphorpentoxid liefert 139,8 g (298 mmol/79%) Produkt.

Schmp.: 160–161°C (unkorrigiert)

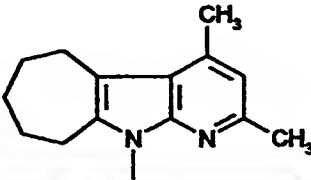
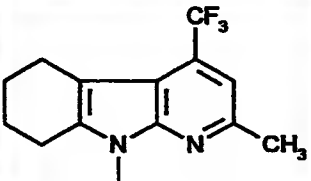
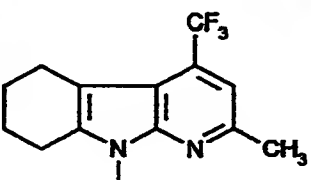
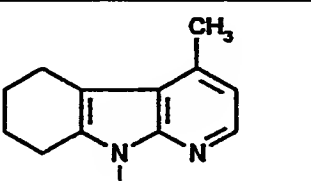
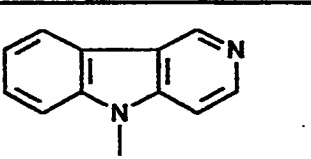
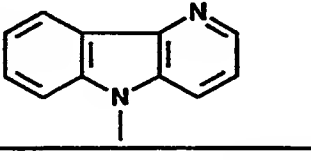
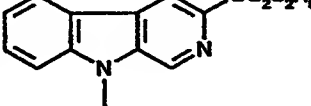
R<sub>f</sub> = 0,39 (Petrolether : Essigester = 10 : 1)

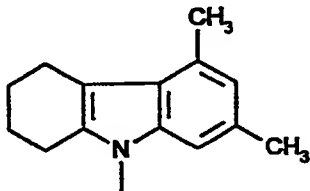
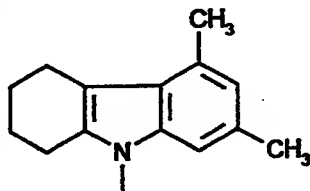
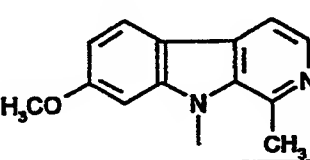
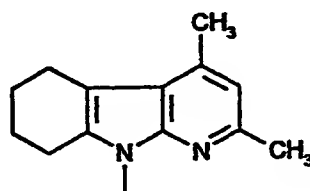
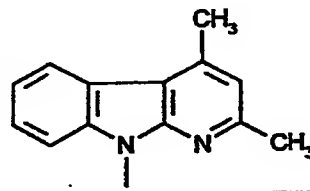
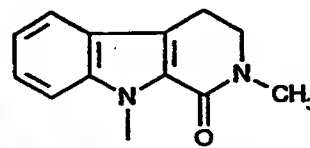
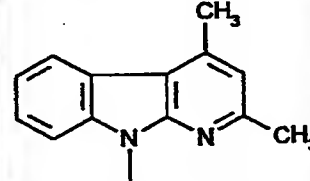
Die Verbindungen der Tabellen IV und V werden analog der Vorschrift des Beispiels XXXV hergestellt:

Tabelle IV

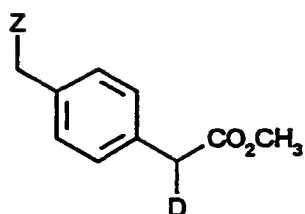


Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial Syn. aus Bsp.-Nr.
XXXVI		nPent	0,28 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII Heterocyclus: Bsp.Nr. VI
XXXVII		nHept	0,47 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. XIX
XXXVIII		nHept	0,54 (L)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. VII
XXXIX		nHept	0,27 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. VI
XL		nPent	0,59 (D)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII Heterocyclus: Bsp.Nr. VIII

Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial Syn. aus Bsp.-Nr.
XLI		cHept	0,29 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. VIII
XLII		cPent	0,70 (M)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII Heterocyclus: Bsp.Nr. IX
XLIII		cHept	0,36 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. IX
XLIV		cHept	0,48 (L)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX
XLV		cPent	0,49 (C)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII
XLVI		cPent	0,51 (C)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII
XLVII		cPent	0,54 (C)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII

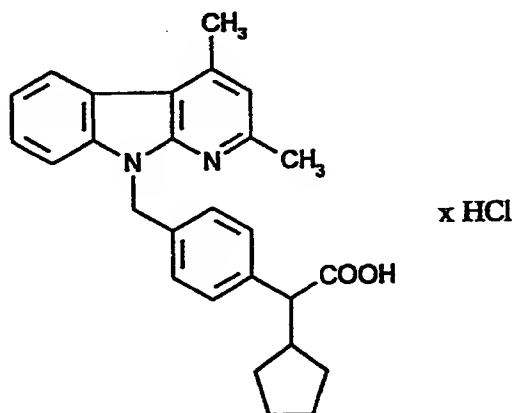
Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (S <sub>f</sub> Ivens)	Ausgangsmaterial Syn. aus Bsp.-Nr.
XLVIII		cPent	0,37 (N)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII Heterocyclus: Bsp.Nr. XI
IL		cHept	0,56 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXX Heterocyclus: Bsp.Nr. XI
L		cPent	0,57 (C)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII
LI		cHex	0,35 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXIX Heterocyclus: Bsp.Nr. VI
LII		cHex	0,57 (B)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXIX Heterocyclus: Bsp.Nr. XIX
LIII		cPent	Fp. 189- 190°C	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXVIII Heterocyclus: a) C. Herdcis et al., Heterocycles 22, 2277 (1984).
LIV		iBu		Benzylbromid: c) Bsp.-Nr. XXXII Heterocyclus: c) Bsp.Nr. XIX

Tabell V



Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial Syn. aus Bsp.-Nr.
LV		iPr		Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXI Heterocyclus: Bsp.-Nr. XIX
LVI		cPent	0,76 (B)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXIII Heterocyclus: Bsp.-Nr. XIX
LVII		cHept	0,26 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXIV Heterocyclus: Bsp.-Nr. VI
LVIII		cHept	0,64 (K)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXIV
LIX		cHept	0,29 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXIV Heterocyclus: Bsp.-Nr. X
LX		cHept	0,30 (H)	Benzylbromid: Bsp.-Nr. XXXIV Heterocyclus: Bsp.-Nr. XIX

## Beispiel LXI

2-(R,S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl- $\alpha$ -carbolin-9-yl)methyl]phenylacetic acid Hydrochloride

139,8 g (298 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV werden in 1 l 1,4-Dioxan gelöst und 3 h mit 240 ml konzentrierter Salzsäure (37%ig) bei 70°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle; Petrolether : Essigester = 10 : 1) wird der Ansatz auf ca. 15°C gekühlt und dann portionsweise auf 5 l Wasser gegossen. Der pH-Wert wird mit 2 M wäßriger Natronlauge auf 2,8 gestellt, der anfallende Niederschlag über einen Papierfilter abgesaugt und mit Wasser so oft nachgewaschen, bis das Waschwasser einen pH > 4 besitzt. Der scharf abgesaugte Feststoff wird mit 1 l Petrolether (Siedebereich 60–80°C) verrührt, wiederum abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

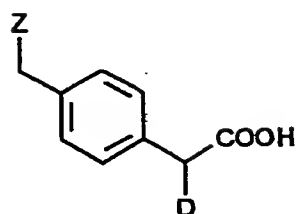
Ausbeute: 130,3 g (290 mmol/97%)

Schmp.: 260–262°C (unkorrigiert)

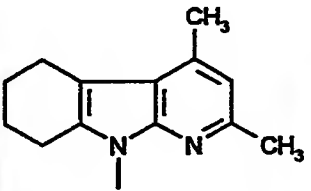
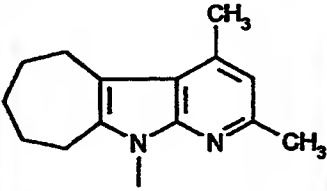
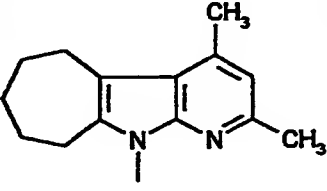
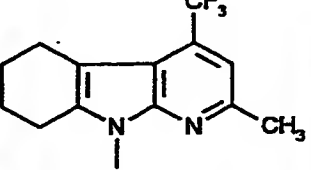
R<sub>f</sub> = 0,51 (Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1)

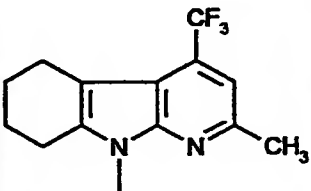
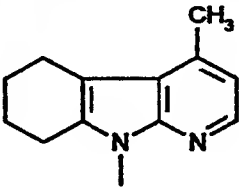
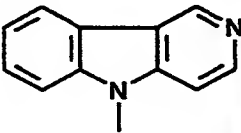
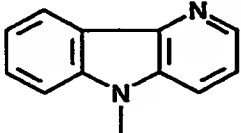
Die Verbindungen der Tabelle VI werden analog der Vorschrift des Beispiels LXI hergestellt:

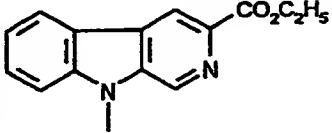
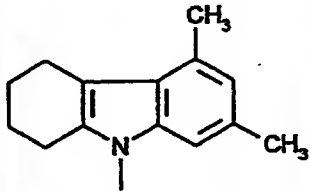
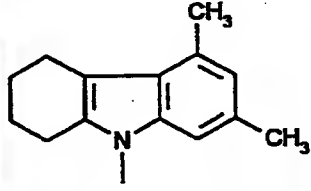
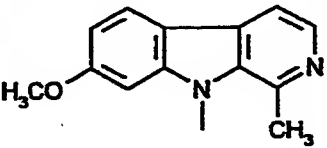
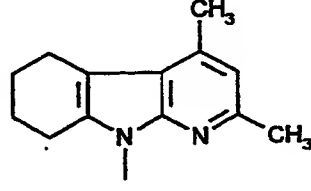
Tabelle VI

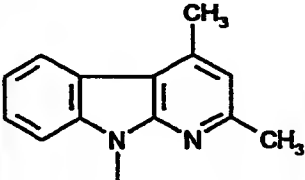
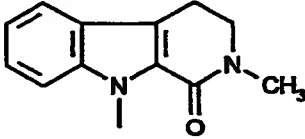
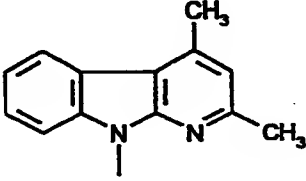


Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
LXII		cPent	0,37 (A)	Bsp.-Nr. XXXVI
LXIII		cHept	0,23 (G)	Bsp.-Nr. XXXVII
LXIV		cHept	0,30 (E)	Bsp.-Nr. XXXVIII

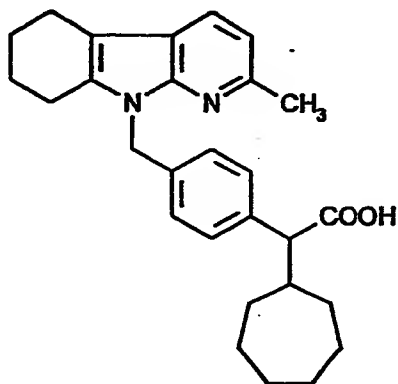
Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Angangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
LXV		cHept	0,27 (D)	Bsp.-Nr. XXXIX
LXVI		cPent	0,37 (C)	Bsp.-Nr. XL
LXVII		cHept	0,15 (C)	Bsp.-Nr. XLI
LXVIII		cPent	0,43 (A)	Bsp.-Nr. XLII

Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
LXIX		cHept	0,27 (C)	Bsp.-Nr. XLIII
LXX		cHept	0,17 (E)	Bsp.-Nr. XLIV
LXXI		cPent	0,07 (C)	Bsp.-Nr. XLV
LXXII		cPent	0,26 (C)	Bsp.-Nr. XLVI

Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
LXXIII		cPent	0,39 (C)	Bsp.-Nr. XLVII
LXXIV		cPent	0,46 (C)	Bsp.-Nr. XLVIII
LXXV		cHept	0,68 (E)	Bsp.-Nr. II
LXXVI		cPent	0,44 (C)	Bsp.-Nr. I
LXXVII		cHex	0,44 (C)	Bsp.-Nr. LI

Bsp.-Nr.	Z	D	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Syn. aus Bsp.-Nr.)
LXXVIII		cHex	0,55 (C)	Bsp.-Nr. LII
LXXIX		cPent	Fp. 204-205°C	Bsp.-Nr. LIII
LXXX		iBu		Bsp.-Nr. LIV

## Beispiel LXXXI

2-[4-(2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cycloheptyl essigsäure

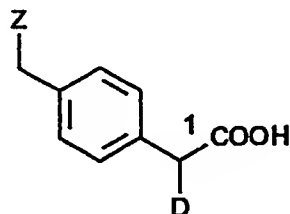
1,5 g (3,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel LIX werden 48 h mit 20 ml 1 M methanolischer Natronlauge umgesetzt. Darauf wird Wasser zugesetzt und der Methanolanteil abgedampft. Die alkalische wäßrige Phase wird mehrfach mit Ether extrahiert, im Vakuum von Resten organischen Lösemittels befreit und bei 0° – 5°C

mit wäßriger 1 M Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 gestellt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.  
Ausbeute: 1,18 g

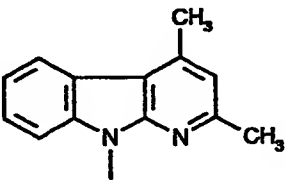
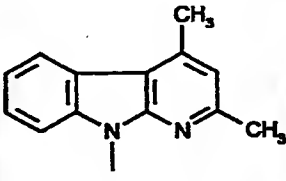
Unter Verwendung von Kaliumhydroxid an Stelle von Natriumhydroxid und unter Zusatz von 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan läßt sich die Reaktion beschleunigen.  
 $R_f = 0,39$  (Petrolether : Essigsäureethylester = 2 : 1)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels LXXXI werden die Verbindungen der Tabelle VII hergestellt:

Tabelle VII

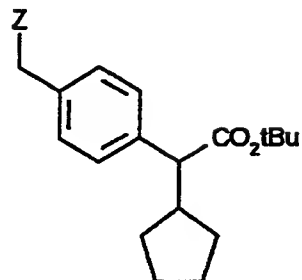


Bsp.-Nr.	Z	D	1	$R_f$ (Solvens)	Ausgangsmaterial (Synthese aus Bsp.-Nr.)
LXXXII		iPr	rac		Bsp.-Nr. LV
LXXXIII		cHept	rac	0,05 (L)	Bsp.-Nr. LVII
LXXXIV		cHept	rac	0,11 (K)	Bsp.-Nr. LVIII

Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Synthese aus Bsp.-Nr.)
LXXXV		cHept	rac	0,23 (G)	Bsp.-Nr. LX
LXXXVI		cPent	rac	0,52 (C)	Bsp.-Nr. LVI

Die Verbindungen der Tabelle VIII werden analog der Vorschrift des Beispiels XXXV hergestellt:

Tabelle VIII

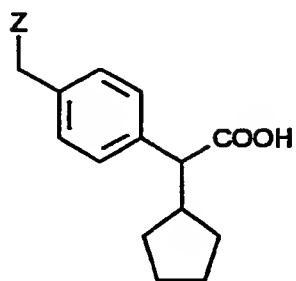


Bsp.-Nr.	-Z	Fp. (°C)	Ausgangsmaterial *
LXXXVII		164-165	
LXXXVIII		201-202	

\* Als Benzylbromid wurde Bsp.-Nr. XXVIII eingesetzt.

Die Verbindungen der Tabelle IX werden analog der Vorschrift des Beispiels LXI hergestellt:

Tabelle IX



20

25

30

35

40

Bsp.-Nr.	-Z	Fp. (°C)	Ausgangsmaterial aus Bsp.-Nr.
LXXXIX	 <chem>CN1C(=O)NCCc2ccccc12</chem>	262-263	LXXXVII
XC	 <chem>CN1C(=O)NCCc2c(C)c(C)ccc12</chem>	279-280	LXXXVIII

45

50

55

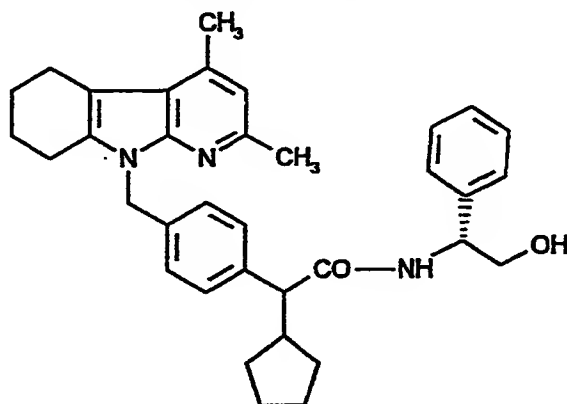
60

65

## Herstellungsb ispiele

## Beispiel 1, 2 und 3

2-(S)-und  
2-(R)-2-[4-(2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbolin-9-yl)-methylphenyl]-2-cyclopentyl-essigsäure-  
N-[(R)-phenylglycinolamid]



3,00 g (7,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXII werden mit 0,99 g (7,2 mmol) (R)-Phenylglycinol (Aldrich) in 70 ml Dichlormethan gelöst, bei 0°C nacheinander mit 1,07 g (7,9 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (Aldrich), 1,58 g (8,3 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (Aldrich) und 2 ml Triethylamin versetzt und darauf 20 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die organische Lösung wird mit wäßriger Ammoniumchloridlösung, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit einem Puffer von pH = 4 (Pufferlösung gebrauchsfertig, E. Merck, Darmstadt) extrahiert, mit festem wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute des Diastereomergemisches: 3,50 g (Beispiel 1).

Das Produktgemisch wird chromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan : Ethanol = 50 : 1) aufgetrennt:

Beispiel Nr. 2:

Diastereomer A [2(S)-Diastereomer]: 1,23 g

R<sub>f</sub> = 0,18 (Dichlormethan : Ethanol = 50 : 1)

Beispiel Nr. 3:

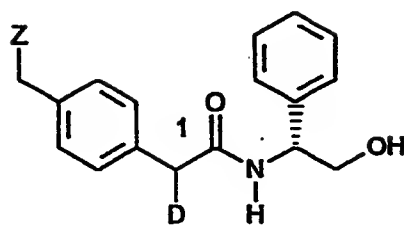
Diastereomer B [2(R)-Diastereomer]: 1,12 g

R<sub>f</sub> = 0,16 (Dichlormethan : Ethanol = 50 : 1)

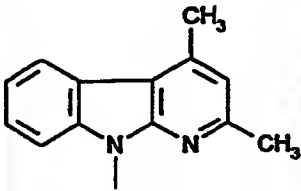
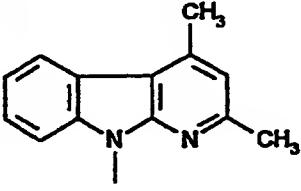
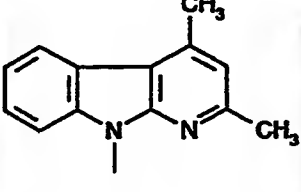
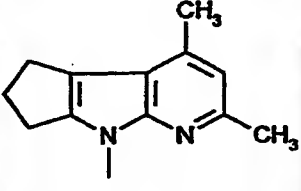
Die absolute Konfiguration der enantiomerenreinen Carbonsäuren 2-(S)- und 2-(R)-2-[4-[(Chinolin-2-yl)methoxy]phenyl]-2-cyclopentyl-essigsäure [vgl. EP 509 359] sind bekannt, so daß die absoluten Konfigurationen der daraus analog der Vorschrift zu den Beispielen 1 und 2 hergestellten Amiden Bsp.-Nr. C1 und Bsp.-Nr. C2 abgeleitet werden können. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der beiden diastereomeren Produkte (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, TMS für Beispiel-Nr. C1 und 250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, TMS für Beispiel-Nr. C2/Abbildung 1) weisen im Aromatenbereich signifikante Unterschiede auf: Die H-Signale des Phenylrestes von Bsp.-Nr. C1 liegen bei ca. 7,1 ppm (3H) und 7,3 ppm (2H) die H-Signale von Bsp.-Nr. C2 bei ca. 7,3 ppm (5H). Dieser Befund ist auf die Verbindungen der Beispiele 2 und 3 (Abbildung 2) sowie auf viele andere Derivate diesen Typs übertragbar.

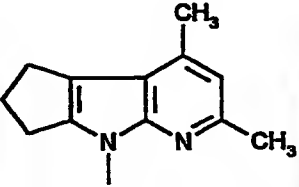
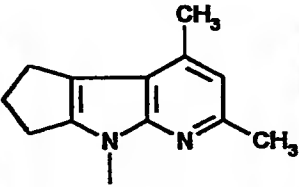
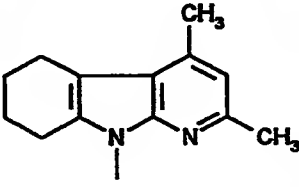
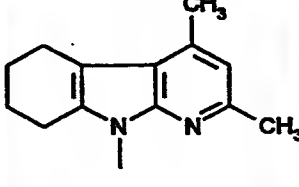
In Analogie zur Vorschrift der Beispiele 1, 2 und 3 werden die in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführten Beispiele hergestellt:

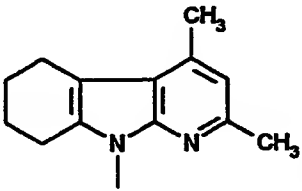
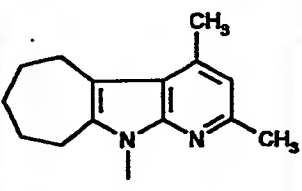
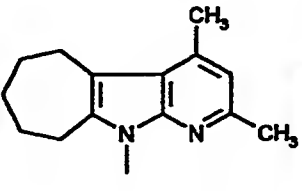
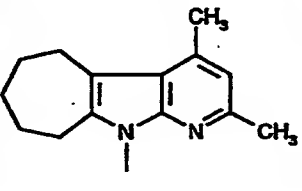
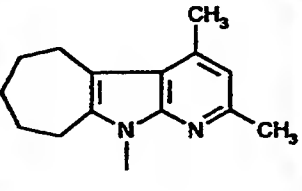
Tabell 1

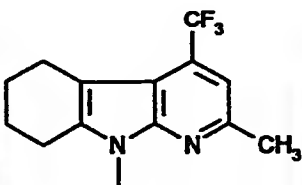
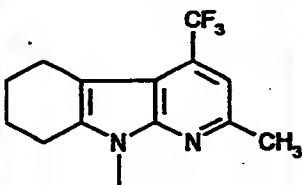
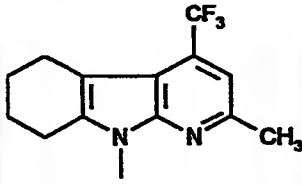
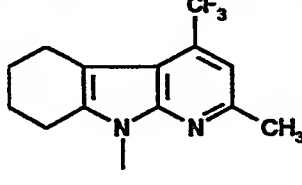


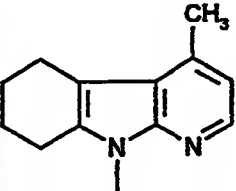
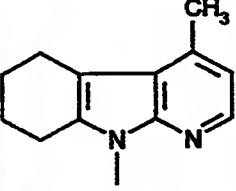
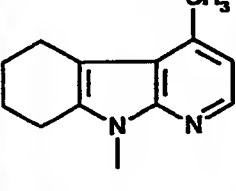
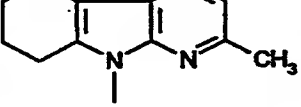
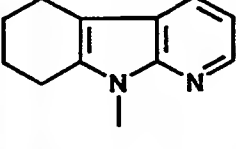
Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
4		cPent	rac	0,41 / 0,46 (B)	LXI
5		cPent	S	0,46 (B)	LXI
6		cPent	R	0,41 (B)	LXI

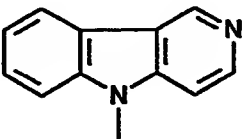
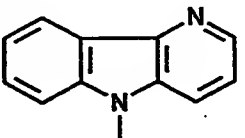
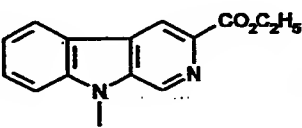
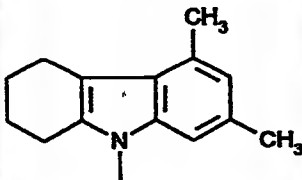
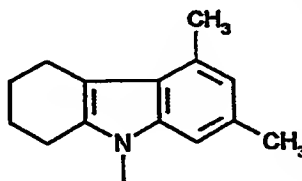
Bsp.-Nr.	Z	D	l	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
7		cHept	rac	0,26 / 0,29 (D)	LXIII
8		cHept	S	0,29 (D)	LXIII
9		cHept	R	0,26 (D)	LXIII
10		cHept	rac	0,20 / 0,24 (E)	LXIV

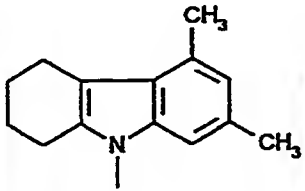
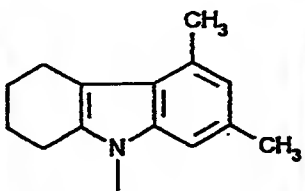
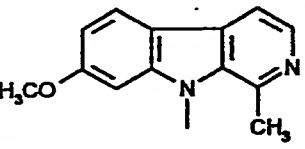
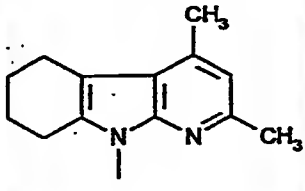
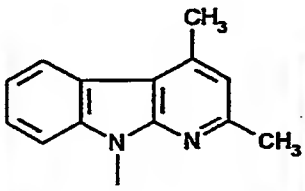
Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
11		cHept	S	0,24 (E)	LXIV
12		cHept	R	0,20 (E)	LXIV
13		cHept	rac	0,35 (C)	LXV
14		cHept	S	0,35 (C)	LXV

Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (S ivens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
15		cHept	R	0,35 (C)	LXV
16		cPent	rac	0,33 / 0,37 (C)	LXVI
17		cHept	rac	0,25 / 0,38 (C)	LXVII
18		cHept	S	0,38 (C)	LXVII
19		cHept	R	0,25 (C)	LXVII

Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
20		cPent	rac	0,29 (A)	LXVIII
21		cHept	rac	0,23 / 0,28 (D)	LXIX
22		cHept	S	0,28 (D)	LXIX
23		cHept	R	0,23 (D)	LXIX

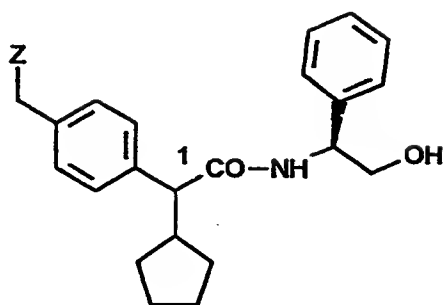
Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
24		cHept	rac	0,10 / 0,18 (E)	LXX
25		cHept	S	0,18 (E)	LXX
26		cHept	R	0,10 (E)	LXX
27		cHept	rac	0,17 / 0,23 (B)	LXXXI
28		cHept	rac	0,12 / 0,15 (B)	LXXXIV

Bsp.-Nr.	Z	D	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
29		cPent	rac	0,28 (E)	LXXI
30		cPent	rac	0,29 (C)	LXXII
31		cPent	rac	0,24 (C)	LXXIII
32		cPent	rac	0,39 / 0,48 (C)	LXXIV
33		cPent	S	0,48 (C)	LXXIV

Bsp.-Nr.	Z	D	I	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial * (Bsp.-Nr.)
34		cPent	R	0,39 (C)	LXXIV
35		cHept	rac	0,23 / 0,29 (D)	LXXV
36		cPent	rac	0,26 (A)	LXXVI
37		cHex	rac	0,28 / 0,30 (D)	LXXVII
38		cHex	rac	0,21 / 0,23 (D)	LXXVIII

\* Das (R)-Phenylglycinol ist bei Aldrich käuflich.

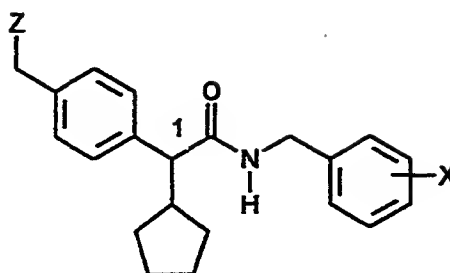
Tabelle 2



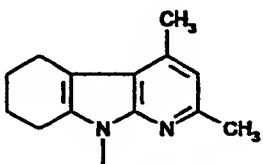
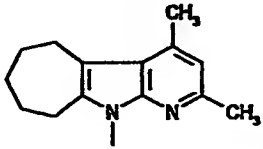
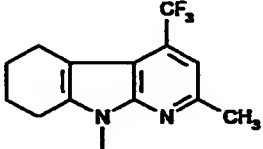
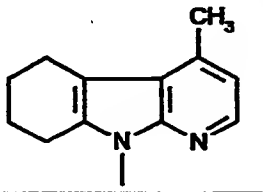
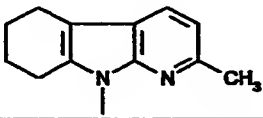
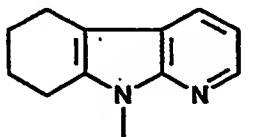
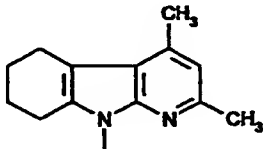
Bsp.-Nr.	Z	1	Rf (Solvens)	Ausgangsmaterial * ( Bsp.-Nr.)
39		rac	0,42 (C)	LXI
40		R	0,42 (C)	LXI
41		S	0,42 (C)	LXI

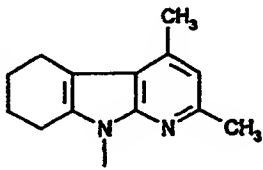
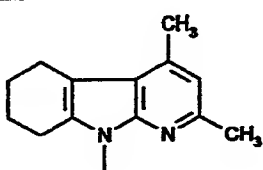
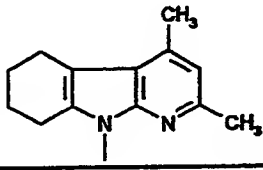
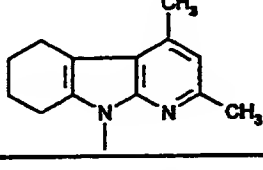
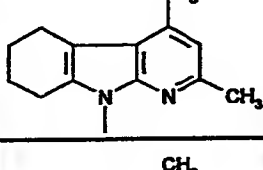
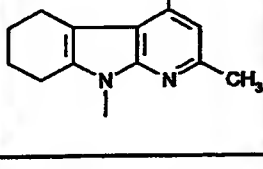
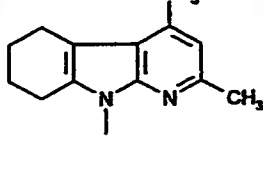
\* Das (S)-Phenylglycinol ist bei Aldrich käuflich

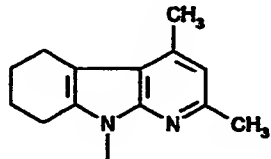
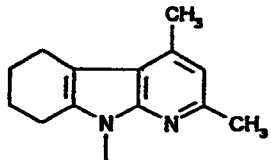
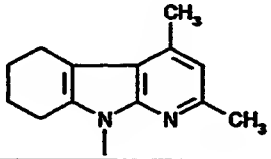
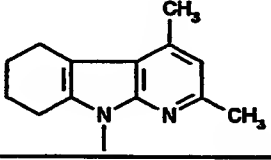
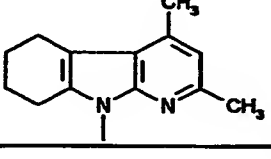
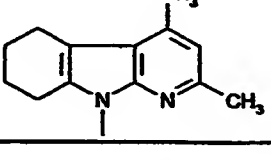
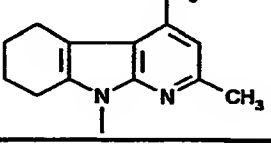
Tabelle 3

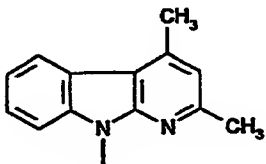


Bsp.-Nr.	Z	D	X	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Bsp.-Nr.)
42		cHept	H	rac	0,39 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXIII Amin von Aldrich
43		cHept	H	rac	0,78 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXIV Amin von Aldrich
44		cPent	H	rac	0,34 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXII Amin von Aldrich
45		cPent	H	(-)-ent *	0,34 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXII Amin von Aldrich
46		cPent	H	(+)-ent *	0,34 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXII Amin von Aldrich

Bsp.-Nr.	Z	D	X	1	R <sub>7</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Bsp.-Nr.)
47		cHept	H	rac	0,25 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
48		cHept	H	rac	0,42 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXVII Amin von Aldrich
49		cHept	H	rac	0,45 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXIX Amin von Aldrich
50		cHept	H	rac	0,71 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXX Amin von Aldrich
51		cHept	H	rac	0,59 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXXXI Amin von Aldrich
52		cHept	H	rac	0,40 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXXXIV Amin von Aldrich
53		cHept	3-OH	rac	0,45 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Lit.: US 43 88 250

Bsp.-Nr.	Z	D	X	l	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Bsp.-Nr.)
54		cHept	4-OH	rac	0,39 (A)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Lit.: C. Hartmann und J.P. Klinman, Biochemistry, 30, 4605 (1991).
55		cHept	2-OCH <sub>3</sub>	rac	0,15 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
56		cHept	3-OCH <sub>3</sub>	rac	0,37 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Lancaster
57		cHept	4-OCH <sub>3</sub>	rac	0,24 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
58		cHept	2-O-All	rac	0,51 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Bsp.- Nr. II
59		cHept	3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac	0,73 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Lit.: F.M. Markwardt et al., Pharmazie 22, 465 (1967).
60		cHept	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac	0,33 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Lit.: M.G. Nair und C.M. Baugh, J. Org. Chem. 38, 2185 (1973).

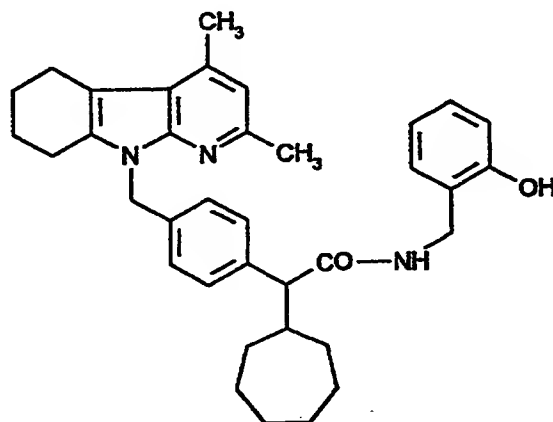
Bsp.-Nr.	Z	D	X	l	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Bsp.-Nr.)
61		cHept	3-CH <sub>3</sub>	rac	0,19 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
62		cHept	2-NO <sub>2</sub>	rac	0,39 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin: Lit: EP 373 891
63		cHept	3-NO <sub>2</sub>	rac	0,28 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
64		cHept	4-NO <sub>2</sub>	rac	0,21 (B)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
65		cHept	2-Cl	rac	0,75 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
66		cHept	3-Cl	rac	0,71 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Lancaster
67		cHept	4-Cl	rac	0,61 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich

Bsp.-Nr.	Z	D	X	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial (Bsp.-Nr.)
68		cPent	H	rac	0,28 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXI Amin von Aldrich

\* Die Enantiomerentrennung gelingt über HPLC (Chiralpak AD, Länge 250 mm, Durchmesser 4,6 mm, Partikelgröße 10  $\mu$ , Laufmittel: 95% n-Heptan + 5% Ethanol (letzteres mit 1% Wasser und 0,2% Trifluoressigsäure)).

## Beispiel 69

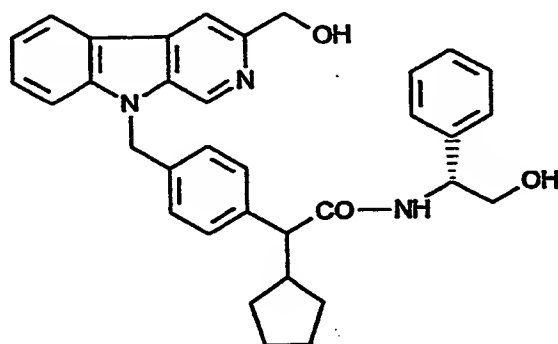
2-[4-(2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cycloheptyl-essigsäure-N-(2-hydroxybenzyl)amid



0,60 g der Verbindung aus Beispiel 58 werden in 3 ml Methanol und 0,6 ml Wasser unter Argon als Schutzgas mit 33 mg Palladium (10% auf Tierkohle) und 33 mg para-Toluolsulfonsäure Monohydrat 22 Stunden unter Rückfluß gekocht. Bei unvollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, Dichlormethan : Ethanol = 50 : 1) gibt man noch einmal 33 mg Palladium (10% auf Tierkohle) und 33 mg para-Toluolsulfonsäure Monohydrat zu und kocht weitere 24 Stunden unter Rückfluß. Der Katalysator wird heiß abgesaugt, mit viel heißem Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Nach der Trocknung im Hochvakuum über Phosphorpentoxid fallen 0,52 g Produkt an.  
R<sub>f</sub> = 0,33 (Dichlormethan: Ethanol = 50 : 1)

## B ispiel 70

2-(R,S)-2-[4-(3-Hydroxymethyl- $\beta$ -carbolin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cydo-pentyl  
essigsäure-N-(R)-phenylglycinolamid



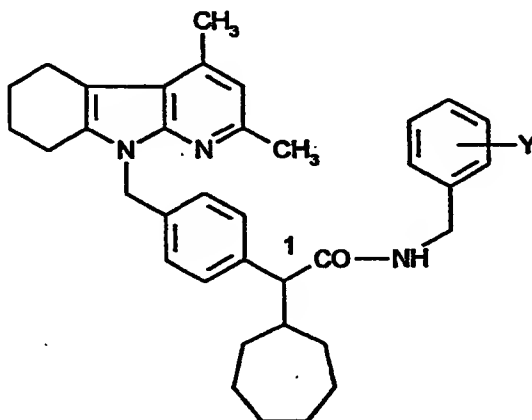
500 mg (0,868 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31 werden unter Argon bei 0°C in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise mit 1,737 ml (1,737 mmol) einer 1 M Lithiumalanatlösung in Tetrahydrofuran versetzt und 4 h bei ca. 20°C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit 5 ml Wasser versetzt und mit 2 M wäßriger Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 gestellt. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Diethylether und Dichlormethan extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (Merck, Dichlormethan bis Dichlormethan : Methanol = 50 : 1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0,12 g

R<sub>f</sub> = 0,26 (Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1)

Die Verbindungen der Tabelle 4 werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 70 hergestellt:

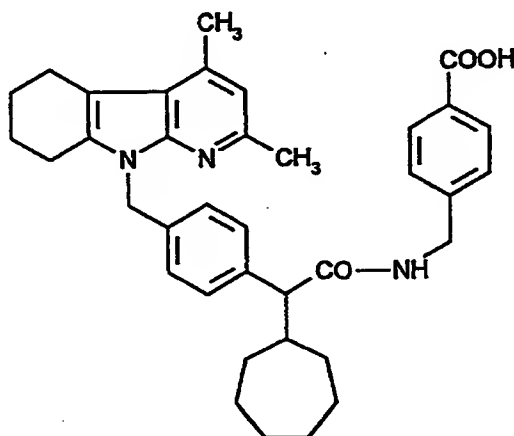
Tabelle 4



Bsp.-Nr.	Y	1	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial
71	4-CH <sub>2</sub> OH	rac	0,47 (C)	Bsp.-Nr. 60
72	3-CH <sub>2</sub> OH	rac	0,26 (C)	Bsp.-Nr. 59

## Beispiel 73

2-(R,S)-2-[4-(2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbodin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cycloheptyl-essigsäure-N-(4-carboxybenzyl)amid



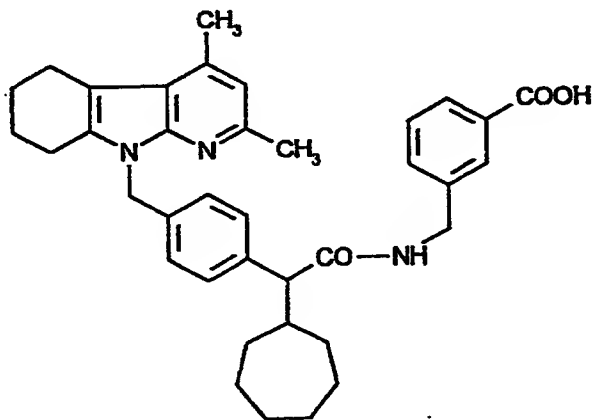
0,325 g (0,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60 werden 18 h mit 0,5 ml wäßriger 2 M Natronlauge in 3 ml Methanol bei 60°C umgesetzt. Ist die Umsetzung laut Dünnschichtanalytik (Solvens F) noch nicht beendet, setzt man weitere 0,5 ml wäßrige 2 M Natronlauge in 1 ml Methanol zu und kocht nun 24 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit 1 M Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 4 gestellt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether : Diethylether = 5 : 1 gewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid vom Restlösemittel befreit.

Ausbeute: 0,154 g

R<sub>f</sub> = 0,50 (Dichlormethan : Methanol : Essigsäure = 90 : 10 : 2)

## Beispiel 74

2-(R,S)-2-[4-(2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro- $\alpha$ -carbodin-9-yl)-methyl-phenyl]-2-cycloheptyl-essigsäure-N-(3-carboxybenzyl)amid

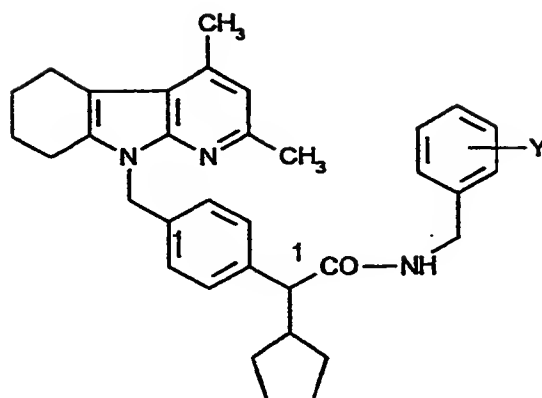


Analog der Vorschrift des Beispiels 73 läßt sich die Titelverbindung aus der Verbindung des Beispiels 59 herstellen.

R<sub>f</sub> = 0,27 (Dichlormethan : Ethanol = 20 : 1)

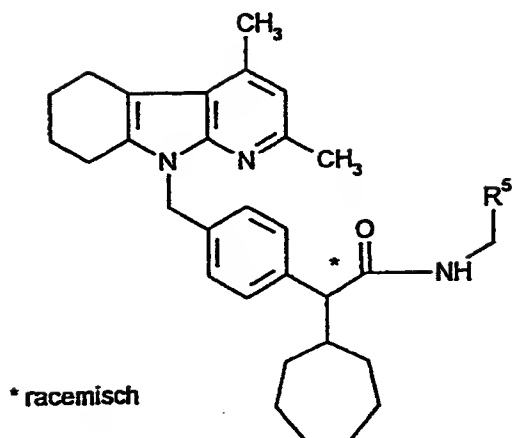
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in den Tabellen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabell 5



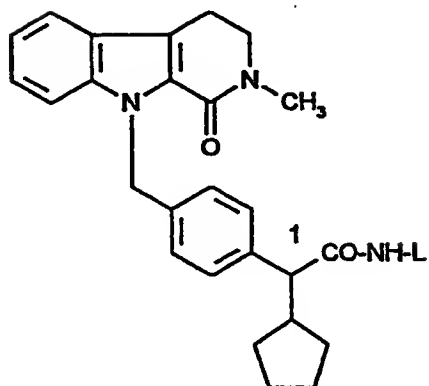
Bsp.-Nr.	Y	1	Fp. (°C)	Ausgangsmaterial
75	3-OH	rac	177-178	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXII Amin: US 43 88 250.
76	4-OH	rac	183-184	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXII Amin: Lit.: C. Hartmann und J.P. Klinman, Biochemistry 30, 4605 (1991).

Tabelle 6



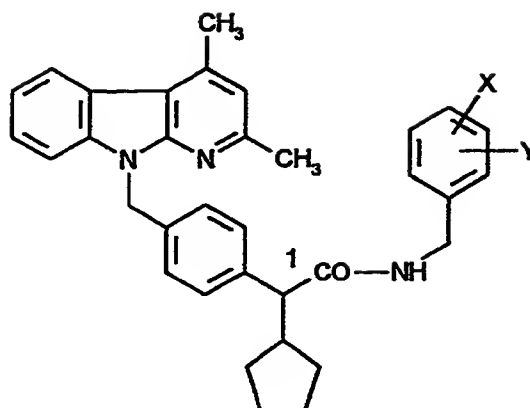
Bsp.-Nr.	R <sup>5</sup>	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial
77		0,20 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
78		0,12 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
79		0,19 (C)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich
80		0,24 (D)	Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXV Amin von Aldrich

Tabelle 7



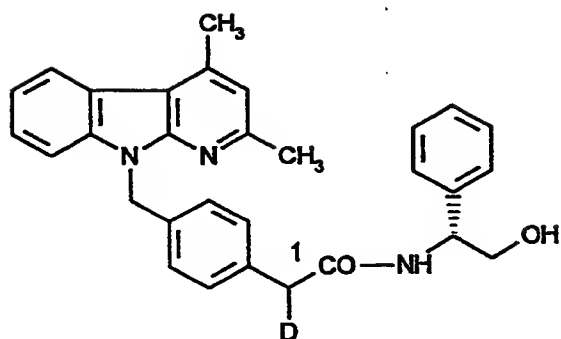
Bsp.-Nr.	1	-L	R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial
81	rac		0,10 (P)	Säure: Bsp.-Nr. LXXIX Amin von Aldrich
82	rac		0,28 (P)	Säure: Bsp.-Nr. LXXIX Amin von Aldrich

Tabelle 8



Bsp.-Nr.	1	X	Y	Fp. (°C) R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial a) Literatur b) Vertreiberfirma c) Syn. aus Bsp.-Nr.
83	rac	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	179 0,50 (A)	Carbonsäure: c) Bsp.-Nr. LXI Amin von Aldrich.
84	rac	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	212 0,60 (B)	Carbonsäure: c) Bsp.-Nr. LXI Amin von Emka-Chemie.
85	rac	3-Cl	5-Cl		Carbonsäure: c) Bsp.-Nr. LXI Amin von Maybridge.
86	rac	3-OH	4-OH		Carbonsäure: c) Bsp.-Nr. LXI Amin von Aldrich.
87	rac	3-OCH <sub>3</sub>	4-OH		Carbonsäure: c) Bsp.-Nr. LXI Amin von Aldrich.

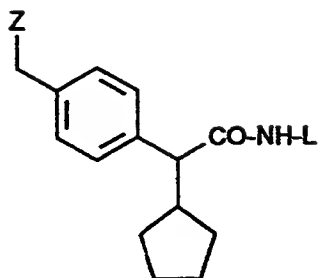
Tabell 9



Bsp.- Nr.	1	D	Fp. (°C) R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial *
				a) Literatur b) Vertreiberfirma c) Syn. aus Bsp.-Nr.
88	rac	iPr		Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXXXII
89	rac	iBu		Carbonsäure: Bsp.-Nr. LXXX

\* Das (R)-Phenylglycinol ist bei Aldrich käuflich.

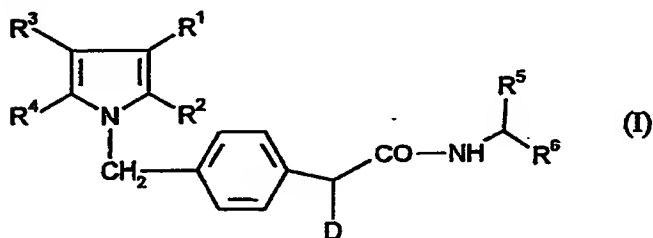
Tabell 10



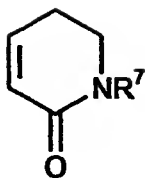
Bsp.-Nr.	-Z	-L	Fp. (°C) R <sub>f</sub> (Solvens)	Ausgangsmaterial aus Bsp.-Nr.
90			188-189	LXXXIX
91			0,024 (P)	LXXXIX
92			207-208	XC
93			211-212	XC

## Patentansprüche

## 1. Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam in Phenyl- oder Pyridylring  
 oder einen Ring der Formel



bilden, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

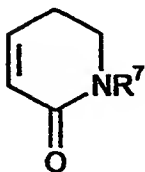
R<sup>5</sup> für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel — OR<sup>8</sup> substituiert sind, worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff- Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

2. Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivate der Formel nach Anspruch 1

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocyclohepten- oder Oxocycloocten-Rest bilden,

wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>5</sup> für Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Imidazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel — OR<sup>8</sup> substituiert sind, worin

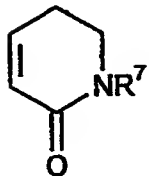
R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

3. Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivat der Formel nach Anspruch 1  
worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring  
oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen  
Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-, Cycloocten-, Oxocyclopenten-, Oxocyclohexen-, Oxocyclohep-  
ten- oder Oxocycloocten-Rest bilden,

wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder  
verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweiges  
Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges  
oder verzweiges Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy,  
Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

D für Wasserstoff- Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder für geradkettiges oder verzweiges  
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>5</sup> für Phenyl, Pyridyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch  
Nitro, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, durch geradkettiges oder verzweiges Alkoxy-carbonyl mit bis zu  
3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweiges  
Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen  
gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel — OR<sup>8</sup> substituiert sind,

worin

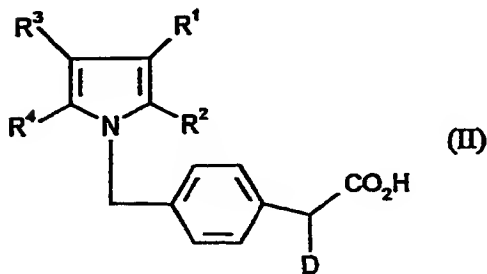
R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweiges Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffato-  
men bedeutet,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy, Hydroxymethyl oder für geradkettiges oder verzweiges Alkyl oder Alkoxy-  
carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

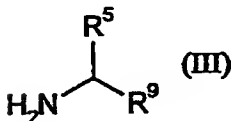
4. Cydoalkano-indol- und -azaindol-Derivate nach Anspruch 1—3 zur therapeutischen Anwendung.

5. Verfahren zur Herstellung von Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivaten nach Anspruch 1—3, dadurch  
gekennzeichnet daß man Carbonsäure der allgemeinen Formel (II)



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und D die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

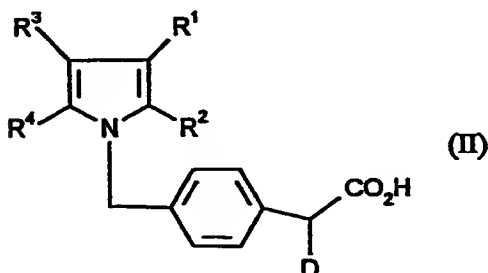
R<sup>5</sup> die angegebene Bedeutung hat und

R<sup>6</sup> die angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat, aber nicht für Carboxystoff, in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsstoffen amidiert, und gegebenenfalls funktionell Gruppen durch Hydrolyse, Veresterung oder Reduktion variiert.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens ein Cycloalkano-indol- oder -azaindol-Derivat nach Anspruch 1—3.

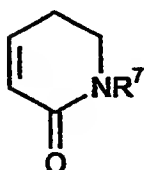
7. Verwendung von Cycloalkano-indol- und -azaindol-Derivaten nach Anspruch 1—3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

8. Carbonsäure der allgemeinen Formel (II)



in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



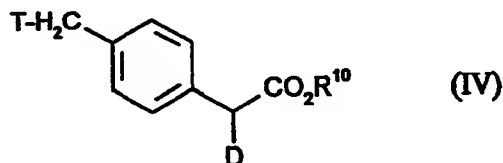
bilden, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff- Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht.

9. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

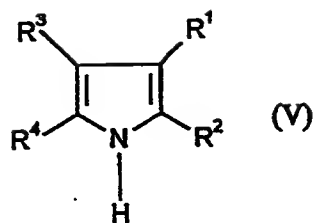


in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat,

T für eine typische Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, Tosylat oder Mesylat, vorzugsweise für Brom steht, und

R<sup>10</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt.

- Leerseite -